

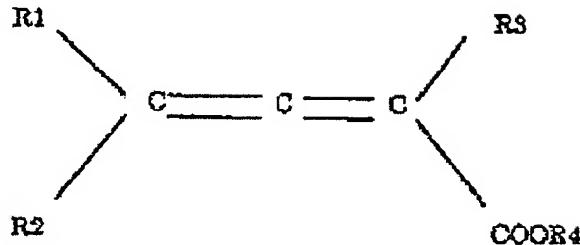
ANTIULCER AGENT HAVING UREASE-INHIBITING ACTIVITY

Patent number: JP10182451
Publication date: 1998-07-07
Inventor: SATO TOSHIO
Applicant: SATO TOSHIO;; KUREE:KK
Classification:
- **international:** A61K31/215; A61K31/215; A61K31/19
- **european:**
Application number: JP19960355420 19961224
Priority number(s):

Abstract of JP10182451

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an antiulcer agent that contains a specific allene carboxylic acid derivative, has powerful antiulcer action as well as strong urease-inhibitory action, suppresses the proliferation of *Helicobacter pylori*, eradicates the bacterium and is excellent in inhibition of recurrence of digestive ulcer.

SOLUTION: This antiulcer agent contains an allene carboxylic acid derivative of the formula [R1 and R2 are each H, a (substituted) aryl, aralkyl, a cycloalkyl; R4 is H, a carboxyl-protecting group], typically α -methyl- γ , γ -diphenyl-allenecarboxylic ethyl ester. In order to prepare this derivative, for example, (α -carbethoxy-ethylidene)-triphenylphosphorane is dissolved in distilled dichloromethane, then triethylamine and diphenylacetic chloride are dripped to the solution to effect their reactions.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-182451

(43)公開日 平成10年(1998)7月7日

(51)Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/215
31/19

識別記号
ACL
AED
ADZ

F I
A 6 1 K 31/215
31/19

ACL
AED
ADZ

審査請求 未請求 請求項の数 5 FD (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平8-355420

(22)出願日 平成8年(1996)12月24日

(71)出願人 593200766
佐藤 利夫
徳島県徳島市丈六町長尾57番3号
(71)出願人 597006805
株式会社 クレエ
東京都千代田区永田町1丁目11番28号
(72)発明者 佐藤 利夫
徳島県徳島市丈六町長尾57番地の3
(74)代理人 弁理士 高橋 剛

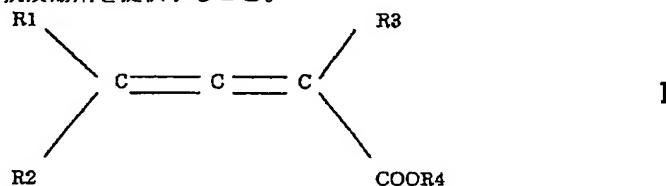
(54)【発明の名称】ウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤

(57)【要約】

【課題】ピロリ菌の増殖を抑制又は除菌し、消化性潰瘍の再発抑制作用に優れた抗潰瘍剤を提供すること。

【解決手段】一般式

【化 1】

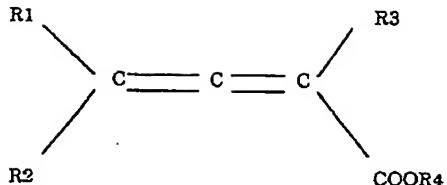


〔式中R₁、R₂は、水素原子、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、又は置換されてもよいアルキル基(R₁、R₂が直接、あるいは炭素原子、酸素原子、硫黄原子、又は窒素原子を介して結合していてもよい)を意味し、R₃は水素原子、置換されてもよいアリール基、アラルキル

基、シクロアルキル基、シクロアルニケル基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシル基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいアルキルアミノ基、又は保護されてもよいカルボキシル基を意味し、R₄は水素原子又はカルボキシル保護基を表わす〕で示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式



[式中 R₁、R₂は、水素原子、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、又は置換されてもよいアルキル基（R₁、R₂が直接、あるいは炭素原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を介して結合してもよい）を意味し、R₃は水素原子、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシリル基、保護されてもよ

【化 1】

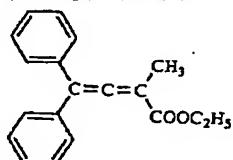
I

いアミノ基、保護されてもよいアルキルアミノ基、又は保護されてもよいカルボキシリル基を意味し、R₄は水素原子又はカルボキシリル保護基を表わす]で示されるアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤。

【請求項 2】 式

【化 2】

II

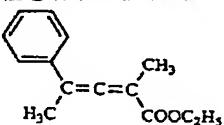


で示される請求項 1 記載のアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤。

【請求項 3】 式

【化 3】

III

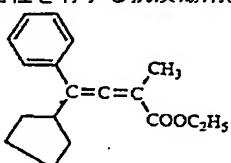


で示される請求項 1 記載のアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤。

【請求項 4】 式

【化 4】

IV

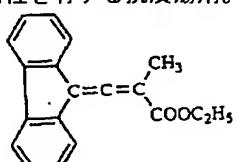


で示される請求項 1 記載のアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤。

【請求項 5】 式

【化 5】

V



で示される請求項 1 記載のアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤。

誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】現在最も罹患率の高い病気の一つに消化性潰瘍があげられる。近年、ヒスタミンH₂受容体拮抗

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレンカルボン酸

剤の登場で大部分の胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍は、外科的処置を要せず、少なくともいたんは治癒するようになった。しかしながら、この治療薬で治癒した後の患者の多数が繰り返し再発することが認められ、その原因が究明された。その結果、再発患者の大多数の胃にラセン菌の一種であるヘリコバクター・ピロリ（以下、ピロリ菌）が検出され、ピロリ菌と胃潰瘍、胃炎、胃癌との関係が疫学的に明らかにされた。ピロリ菌は菌体重量の6%にも及ぶウレアーゼを保持しており、胃液中に存在する尿素を分解してアンモニアを産生し、菌体内及び菌の周辺の酸性環境を中和することにより、胃内でのピロリ菌の棲息を可能にしている。一方、ピロリ菌はサイトトキシンを分泌し、このサイトトキシンが直接或いはインターロイキン8を介して好中球から活性酸素を産生させ、最終的に極めて細胞毒性の強いモノクロラミンを生成させて、胃粘膜及び十二指腸粘膜に障害を与える。

【0003】従って、消化性潰瘍を治癒させ、再発を起させないためには、単に胃酸の過剰分泌を抑制するだけでなく、ウレアーゼ活性を強力に阻害し、ピロリ菌の棲息を不可能にすることが必要である。現在ウレアーゼ活性を有する抗潰瘍剤としてプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール及び化学構造の類似した数種の治療剤が知られている。しかし、これらのプロトンポンプ阻害剤は化学構造に由来して弱塩基性を示すため、塩酸分泌細胞に特異的に必要以上長期間貯留される。従ってこれらの治療剤は細胞からの酸分泌を長期に亘って阻害し続け、骨代謝等にも副作用を及ぼすことが懸念され、実際臨床的には急性期の潰瘍のみにその使用が承認されている。このことは、これらのプロトンポンプ阻害剤にウレアーゼ阻害活性があったとしても、ピロリ菌のウレアーゼを阻害して、ピロリ菌の増殖を抑制し、或いは除菌する目的にはほとんど使用出来ないことを意味している。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明者らは、鋭意研究を行った結果、これまでのプロトンポンプ阻害剤とは化学構造的に全く異なるアレンカルボン酸誘導体が強力な抗潰瘍作用とともに強いウレアーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成したものであり、従って本発明の目的はピロリ菌の増殖を抑制し、又は除菌し、消化性潰瘍の再発抑制作用にすぐれた抗潰瘍剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式

【化 1】

【0006】〔式中R₁、R₂は、水素原子、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、又は置換されてもよいアルキル基（R₁、R₂が直接、あるいは炭素原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を介して結合してもよい）を意味し、

R₃は水素原子、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換されてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシル基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいアルキルアミノ基、又は保護されてもよいカルボキシル基を意味し、R₄は水素原子又はカルボキシル保護基を表わす〕で示されるアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤であり、この化合物Iがピロリ菌の増殖を抑制又は除菌し、消化性潰瘍の優れた再発抑制作用を示すことを見出した。

【0007】そして、式

【化 2】

【0008】式

【化 3】

【0009】式

【化 4】

【0010】及び、式

【化 5】

【0011】で示されるアレンカルボン酸誘導体を含有してなるウレアーゼ阻害活性を有する抗潰瘍剤は、ピロリ菌の増殖を抑制又は除菌し、消化性潰瘍の優れた再発抑制作用を示した。

【0012】この試験結果及び合成例は次の実施例で示す。

【0013】

【実施例】以下本発明の試験例及び合成例を挙げる。

【0014】試験例1　（水浸拘束ストレス潰瘍に対する効果）

本試験に使用したアレン誘導体（化合物II）は4置換アレンで、この形は2置換アレンおよび3置換アレンが不安定であるとの対照的に光や酸素に安定であり、取り扱いが容易である（図1）。化合物IIの水浸拘束ストレス潰瘍に対する抗潰瘍作用は濃度依存的であり、陽性対象であるシメチジンよりも強く、現在最も作用が強力なH₂受容体拮抗剤であるファモチジンとほぼ同程度であった。

【0015】方法：Wistar/ST雄性ラット（体重260g前後）を24時間絶食後東大薬作型ストレスケージに入れ、22°Cの水槽内に剣状突起の高さまで浸しストレスを負荷する。被験薬物（化合物II）は、ストレスを負荷する10分前に経口投与する。7時間後ストレスケージから取り出し、エーテル致死せしめ胃を摘出しホルマリン処理を行う。処理後、大弯部に沿って切開し、腺胃部に発生している潰瘍面積（mm²）を測定し、1匹当たりの潰瘍の総和を潰瘍係数とし、これらの結果をもとに阻害率を計算した（図2）。

【0016】陽性対照としてシメチジン及びファモチジンを使用した。

結果：化合物IIの阻害率は用量依存的であり、つまり1、3、10及び30mg/kgの各用量で40%、52%

%、87%及び94%であった。陽性対照であるシメチジンの阻害率は30mg/kgで74%であり、ファモチジンは3、10及び30mg/kgの各用量で59、77及び80%であった(図3)。

【0017】試験例2 (エタノール潰瘍に対する効果)

方法: Wistar/STラット(260g前後)を24時間絶食後被験薬物(化合物II)を経口投与し、1時間後、99.5%エタノール1mlを経口投与し、さらに1時間放置する。1時間後エーテル致死せしめ胃を摘出しホルマリン処理を行う。処理後、大湾部に沿って切開し、腺胃部に発生している潰瘍面積(mm^2)を測定し、1匹当たりの潰瘍の総和を潰瘍係数とし、これらの結果をもとに阻害率を計算した(図4)。

【0018】陽性対照としてシメチジン及びファモチジンを使用した。

結果: アレン誘導体1のエタノール潰瘍に対する阻害率は体重1、3及び10mg/kgの各用量で最も強く56、82、及び85%であった。陽性対照のシメチジンは30mg/kgの用量で71%であり、ファモチジンは3及び10mg/kgの各用量でそれぞれ63及び92%であった(図5)。

【0019】試験例3 (抗ウレアーゼ活性)

4種類のアレン誘導体と陽性対照としてアセトヒドロキサム酸及びオメプラゾールを使用して、抗ウレアーゼ活性を測定した結果、アレン誘導体(化合物II-化合物V)はいずれも強い抗ウレアーゼ活性を示した。

方法: 尿素窒素Bテストワコーを用い、酵素としてナタマメ(Jack Bean)由来ウレアーゼを使用し、ウレアーゼに対する阻害作用をウレアーゼ・インドフェノール法を用いて検討した(図6)。

【0020】結果: アレン誘導体のウレアーゼ阻害作用は、 10^{-4} から 10^{-7}M の範囲において濃度依存的に阻害作用を示した。さらに、化合物II-化合物Vは同程度の阻害作用を示し、アセトヒドロキサム酸およびオメプラゾールよりも強力であった。抗ウレアーゼ活性のIC₅₀(50%阻害を示す濃度)を計算したところアレン誘導体は陽性対照の約10倍の強力な阻害作用を示した。また、アセトヒドロキサム酸およびオメプラゾールのIC₅₀を文献的に調べた結果、本試験の結果とほぼ同程度であることを確認した(図7)。

【0021】試験例4 (アレン誘導体の製法)

本発明のアレンカルボン酸誘導体は、図8の化学反応(1)により容易に製することができる他、A. Ojidaらの方法(J. Org. Chem. 59, 3115(1994))やK. Fujiらの活性BHTエステルを用いる方法(反応と合成の進歩シンポジウム要旨集p255(1995)京都)などによつても製ることが出来る。

【0022】合成例1

α -メチル- γ , γ -ジフェニルアレンカルボン酸エチル

エステル(化合物II)の製法

(α -カルボエトキシエチリデン)-トリフェニルホスホラン(3.15g, 8.70mmol)を蒸留ジクロロメタン(20ml)に溶解し、室温でトリエチルアミン(0.6ml, 4.35mmol)を滴下し、窒素雰囲気下搅拌した。10分後、ジフェニル酢酸クロライド(1.00g, 4.35mmol)を蒸留ジクロロメタン(5ml)に溶解したものを反応溶液に窒素雰囲気下室温で滴下し、1時間搅拌した。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで減圧留去し、エーテル(50ml×3)で抽出し、合わせたエーテル層を飽和食塩水(50ml)で洗净後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。綿栓ろ過後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフ法(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、白色結晶の標記化合物(0.6g, 収率59%, mp61-62°C)を得た。

【0023】¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.29(3H, t, J=7 Hz), 2.05(3H, s), 4.22(2H, q, J=7.1 Hz), 7.30-7.42(10H, m)

【0024】合成例2

α , γ -ジメチル- γ -フェニルアレンカルボン酸エチルエステル(化合物III)の製法

(α -カルボエトキシエチリデン)-トリフェニルホスホラン(3.62g, 10mmol)を蒸留ジクロロメタン(20ml)に溶解し、室温でトリエチルアミン(4.2ml, 30mmol)を滴下し、窒素雰囲気下搅拌した。10分後、 α -メチルフェニル酢酸クロライド(1.68g, 4.35mmol)を反応溶液に窒素雰囲気下室温で滴下し、1.5時間搅拌した。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで減圧留去し、エーテル(50ml×3)で抽出し、合わせたエーテル層を飽和食塩水(50ml)で洗净後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。綿栓ろ過後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフ法(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、黄色油状の標記化合物(1.08g, 収率50%)を得た。

【0025】¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.25(3H, t, J=7.1 Hz), 1.96(3H, s), 2.16(3H, s), 4.21(2H, q, J=7Hz), 7.21-7.36(5H, m); MS (EIMS) 216(M⁺)

【0026】合成例3

α -メチル- γ -シクロペンチル- γ -フェニルアレンカルボン酸エチルエステル(化合物IV)の製法

(α -カルボエトキシエチリデン)-トリフェニルホスホラン(3.25g, 9.3mmol)を蒸留ジクロロメタン(30ml)に溶解し、室温でトリエチルアミン(1.3ml, 9.3mmol)を滴下し、窒素雰囲気下搅拌した。10分後、 α -シクロペンチルフェニル酢酸クロライド(2.00g, 9.3mmol)を反応溶液に窒素雰囲気下室温で滴下し、2時間搅拌した。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで減圧留去し、エーテル(50ml×3)で抽出し、合わせたエーテル層を飽和食塩水(50ml)で洗净後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。綿栓ろ過後、溶媒を減圧留去し、シリ

カゲルカラムクロマトグラフ法（ベンゼン：n-ヘキサン=1:1）にて精製し、黄色油状の標記化合物（0.91g、収率36%）を得た。

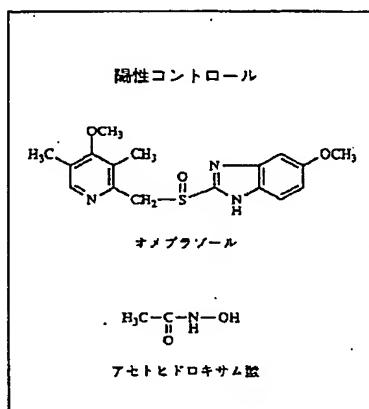
【O O 2 7】¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.30, 15.12, 24.80, 32.10, 32.37, 39.93, 98.98, 113.70, 126.97, 12.72, 128.47, 135.86, 167.88, 210.50

【O O 2 8】合成例4

γ-フルオレニル-α-メチルアレンカルボン酸エチルエステル（化合物V）の製法

(α-カルボエトキシチリデン)ートリフェニルホスホラン(3.17g, 8.75mmol)を蒸留ジクロロメタン(20ml)に溶解し、室温でトリエチルアミン(1.2ml, 8.75mmol)を滴下し、窒素雰囲気下搅拌した。10分後、ジフェニレン酢酸クロライド(2.00g, 8.75mmol)を反応溶液に窒素雰囲気下室温で滴下し、1時間搅拌した。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで減圧留去し、エーテル(50ml × 3)で抽出し、合わせたエーテル層を飽和食塩水(50ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。綿栓ろ過後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフ法（ベンゼン:n-ヘキサン=2:1）にて精製し、黄色結晶の標記化合物(0.9g、収率38%, mp 69-72°C)を得た。

【図1】



陽性コントロール化合物の化学構造式

【O O 2 9】¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.20(3H, t, J=7Hz), 2.16(3H, s), 4.21(2H, q, J=7Hz), 7.31(2H, ddd, J=1, 7Hz), 7.39(2H, dd, J=1, 7Hz), 7.56(2H, dd, J=1.5, 7Hz), 7.75(2H, dd, J=1.5, 7Hz); MS (EI-MS) 276(M+)

【図面の簡単な説明】

【図1】陽性コントロール化合物の化学構造式を示す図である。

【図2】水浸拘束ストレス潰瘍実験方法を示す図である。

【図3】化合物II及び陽性コントロール化合物（シメチジン、ファモチジン）のラット水浸拘束ストレス潰瘍に対する効果（22°C, 7時間）を示す図である。

【図4】エタノール潰瘍実験方法を示す図である。

【図5】化合物II及び陽性コントロール化合物（シメチジン、ファモチジン）のラットエタノール潰瘍に対する効果を示す図である。

【図6】ウレアーゼ阻害活性測定法を示す図である。

【図7】化合物II～化合物Vのウレアーゼ阻害活性を示す図である。

【図8】アレン誘導体の製法を示す図である。

【図2】

水浸拘束ストレス潰瘍実験方法

Wistar / ST 雄性ラット(260g前後) 24hr. 絶食

被験薬物投与

水浸拘束ストレス(23°C)

7hr.

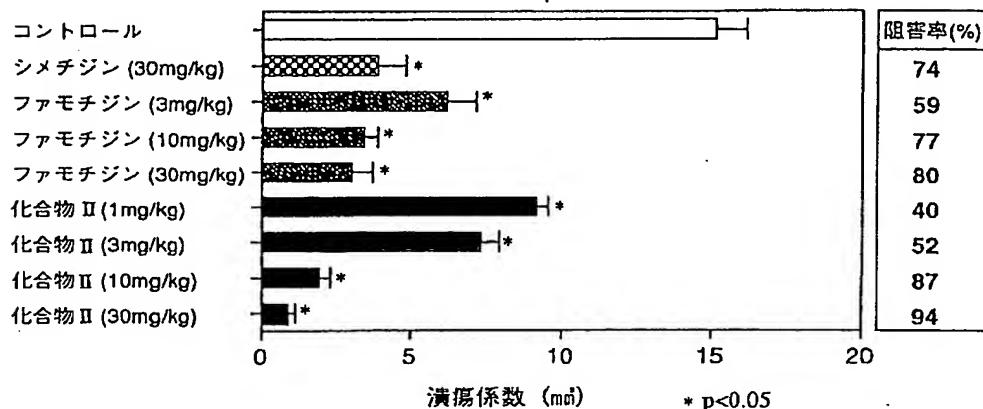
エーテル致死後胃を摘出

腺胃部潰瘍面積測定 (mm²)

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{\text{コントロール群} - \text{薬物群}}{\text{コントロール群}} \times 100$$

【図3】

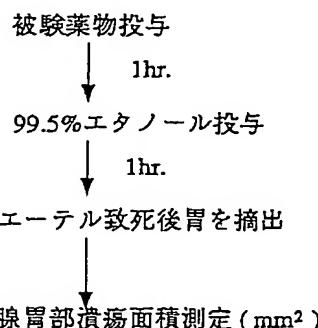
化合物II 及び陽性コントロール化合物（シメチジン、ファモチジン）のラット水漫拘束ストレス潰瘍に対する効果（22°C、7時間）



【図4】

エタノール潰瘍実験方法

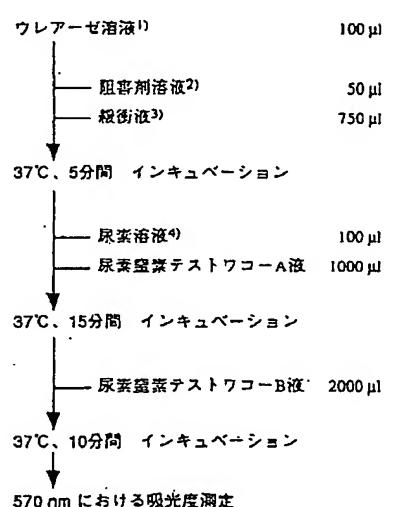
Wistar / ST 雄性ラット (260g前後) 24hr. 絶食



$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{\text{コントロール群} - \text{薬物群}}{\text{コントロール群}} \times 100$$

【図6】

ウレアーゼ阻害活性測定法



1) 380単位 / ml (90mM リン酸緩衝液) に調製

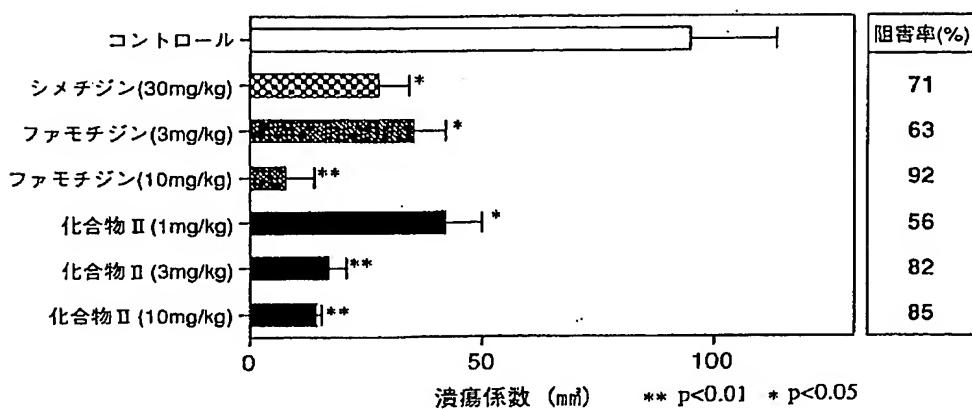
2) 緩衝液あるいはDMSOに溶解

3) 90mM リン酸緩衝液

4) 12.5 mg/dl (90mM リン酸緩衝液) に調製

【図5】

化合物II及び陽性コントロール化合物（シメチジン、ファモチジン）のラットエタノール潰瘍に対する効果



【図7】

化合物II-Vのウレアーゼ阻害活性

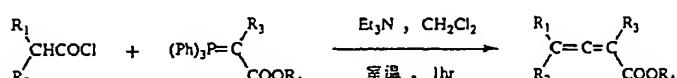
化合物	I C ₅₀ (M)
化合物II	1.1 × 10 ⁻⁶
化合物III	1.4 × 10 ⁻⁶
化合物IV	4.3 × 10 ⁻⁶
化合物V	7.8 × 10 ⁻⁶
アセトヒドロキサム酸	9.5 × 10 ⁻⁶ (文献値 ¹⁾ 1.5 × 10 ⁻⁶)
オメプラゾール	1.1 × 10 ⁻⁶ (文献値 ²⁾ 9.6 × 10 ⁻⁶)

1) Odake, et al., Biol. Pharm. Bull., 17, 1329-1332 (1994)

2) R. Logan, Pharmacol Ther., 69, 79-83 (1996)

【図8】

アレン誘導体の製法



化学反応(I)

【手続補正書】

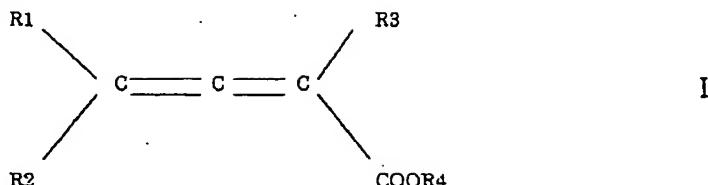
【提出日】平成9年3月5日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更



【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更



【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更



【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更



【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式

【化 6】

【補正内容】

【0007】そして、式

【化 7】

【補正内容】

【0008】式

【化 8】

【補正内容】

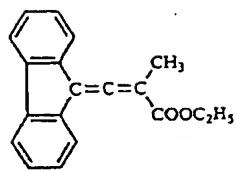
【0009】式

【化 9】

【補正内容】

【0010】及び、式

【化 10】



V